Aus der
paediatrischen Universitäts-Poliklinik in München.
(Vorstand: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. C. Seitz.

Über experimentelle Rachitis an Ratten nach Pappenheimer

(Kostart Nr. 84 und Kostart 84 neue Modifikation)

Auszug aus der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer hohen medizinischen Fakultät der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

ERIKA SCHMIDT
aus Rosenberg/Westpr.

München 1927

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In den letzten Jahren hat sich die Rachitisforschung hauptsächlich damit befaßt, diese Krankheit an Tieren zu erzeugen, um die Aetiologie dieses so häufigen und wichtigen Leidens der Kindheit aufzudecken. Besonders in Amerika hat man während des Krieges weitgehende Tierexperimente zu diesem Zwecke gemacht.

Im Vordergrund stehen die großen Versuche von Mc. Collum und seinen Mitarbeitern an der Universität in Baltimore einerseits und Pappenheimer an der Universität in New-York andrerseits. Diese Forscher versuchten, durch Verfütterung bestimmter Kostarten diese Krankheit an Tieren zu erzeugen. Pappenheimer gibt an, durch Verfütteruug einer an Phosphor armen Nahrung an jungen, wachsenden Ratten eine Krankheit zu erzeugen, die der menschlichen Rachitis in ihren Symptomen und Veränderungen am Organismus außerordentlich ähnlich sei. Eine solche Nahrung stellt die sogenannte Kostform 84 dar, die folgende Zusammensetzung hat:
Mehl 95%, Ca lact. 2,9%, Na Cl 2,0%, Fe citr. 0,1%,
Die Mineralanalyse dieser Nahrung ergibt, daß das Verhältnis von Calcium: Phosphor = 6:1 ist. Demnach besteht bei einem Überschuß an Calcium ein Mangel an Phosphor, der zur Erzeugung der experimentellen Tierrachitis von ausschlaggebender Bedeutung ist. Im Gegensatz zu dieser Kostform 84, die nicht nur Phosphor in Minderheit, sondern auch alle übrigen Nahrungsstoffe in unzureichender Menge enthält, ist in der sogenannten „vervollkommneten Rachitisdiät 84" eine Kost gegeben, die nur phosphor arm ist, sonst aber alle übrigen Nahrungsstoffe vollwertig enthält. Letztere besteht aus der Diät 84, angereichert mit Eieralbumin, Butterfett und einer Salzmischung, die mit Ausnahme von Phosphor alle anorganischen Substanzen in ausreichender Menge

enthält. Pappenheimer schreibt in Bezug auf das Resultat seiner Versuche mit dieser Nahrung, daß wohl das Allgemeinbefinden der Tiere ein besseres sei als mit Kost 84, daß aber trotzdem keine Tendenz zur Heilung der rachitiskranken Tiere zu bemerken wäre. Die Zusammensetzung dieser Kost ist folgendermaßen:

Patent flour 80,9 %, Eier-Album. 10,0 %, Butterfett 5,0%, Salzmischung 4,1 %. Die Salzmischung ist basiert auf der Analyse der Milch von kleinen Tieren — nach Osborne-Mendel — und ist mit Ausnahme von Phosphor vollwertig.

Nach Pappenheimers Angaben soll ein bestimmter Zuschuß von Phosphor in Form von Mononatriumphosphat in dieser Nahrung und zwar auf 100 g Kost 145 mg Phosphor Rachitis verhüten, und zwar sollen die Ratten bei dieser Nahrung „hervorragendes Wachstum" zeigen.

Diese Kostarten Pappenheimers dienten uns bei den Versuchen zur experimentellen Erzeugung von Rachitis an wachsenden Tieren. Die Versuche wurden an der Münchner Kinderpoliklinik ausgeführt, die Arbeit von Dr. E. Maurer geleitet. Es wurde neben der Beobachtung des Allgemeinbefindens, Wachstums und Gewichts, ein Hauptwert auf die regelmäßige Untersuchng des Blutes dieser erkrankten Tiere gelegt, ausgehend von der Fragestellung, ob sich bei der experimentellen Rachitis eine Mitbeteiligung innerer Organe, insbesondere des Knochenmarkes feststellen lasse.

Als Versuchstiere verwandten wir gesunde, weiße Ratten im Alter von 4—5 Wochen zu Versuchsbeginn, mit einem Anfangsgewicht von 35—45 gr. Bei jeder Versuchsreihe wurden 2—4 Ratten aus dem gleichen Wurf als Kontrolltiere gehalten, die gemischtes Futter aus Küchenabfällen erhielten.

Es ist uns nicht gelungen, Rachitisversuche an Ratten, die mit der einfachen Kost 84 nach Pappenheimer ernährt wurden, durchzuführen. Die auf diese

Diät gesetzen Tiere gingen mit allen Zeichen der Unterernährung schon nach 3 Wochen zu Grunde. Das Blut dieser Tiere war aneamisch. Der Hämoglobingehalt war gesunken, die Zahl der roten Blutkörperchen verringert, Poikilocytose beherrschte das Bild. Unter den weißen Blutkörperchen fielen große Lymphocyten auf mit scholligem Kern und starker Vacuolenbildung im Protoplasma. Es sind dies Degenerationsformen, die auch im anaemischen Menschenblut auftreten. Es sei hervorgehoben, daß ein vermehrtes Auftreten von unreifen Zellen, z. B. Myelocyten und Normoblasten, bei diesen Tieren nicht beobachtet wurde.

Im Gegensatz dazu zeigten die Ratten, die mit der „Kostform 84 neue Modifikation" nach Pappenheimer gefüttert wurden, ein verhältnismäßig gutes Allgemeinbefinden, was sich durch die in den ersten Wochen ansteigende Gewichtskurve registrieren ließ. Das Blutbild zeigte bis zur dritten Woche keine Besonderheiten. Von dieser Woche an aber ließ sich ein fast plötzliches Auftreten von Normoblasten und auch vereinzelt Myelocyten, und zwar fast ausschließlich eosinophiler Myelocyten, beobachten. Die Veränderung des Blutbildes war so auffällig, daß man an eine Erkrankung denken mußte, bei der das Knochenmark alarmiert worden sei, das nun seinerseits mit einem überhasteten Herausschicken von jungen, noch nicht reifen Zellen in die Blutbahn antwortete. Das weiße Blutbild zeigte im Durchschnitte diese Zusammensetzung, (Auszählung auf je 500 Zellen):

Lymphocyten	68,8 %
Leukocyten	29,0 %
Neutrophile	28,2 %
Eosinophile	0,6 %
Basophile	0,2 %
Myelocyten	0,2 %
Mononucläre	2,0 %.

Auf 1000 weisse Blutzellen zählten wir im gefärbten Präparat 65 Normoplasten. Bald konnte man auch an den Tieren selbst rasche Veränderungen

bemerken. Die Ratten waren nicht mehr so munter, an den Extremitäten sah man Verkrümmungen und Verdickungen. Der Gang der Tiere wurde infolge von Muskelschwäche schleppend und taumelnd, das glatte Fell wurde struppig, kurz die Ratten zeigten deutliche Krankheitserscheinungen, die als rachitische zu deuten waren. Bald kam es auch zu rascher Wachstumshemmung und Gewichtsstillstand bezw. -Abnahme, sodaß diese kranken Ratten an Größe weit hinter den gleichaltrigen Geschwistertieren zurückblieben. Der Krankheitszustand der Tiere verschlimmerte sich so rasch, daß sie nach der 5. Versuchswoche ad exitum kamen.

Gleichzeitig wurde noch ein anderer Versuch ausgeführt, indem zu der vervollkommneten Rachitisdiät 84 Phosphor hinzugefügt wurde. Und zwar nach Pappenheimers Angaben 72 mg Phosphor auf 100 g Nahrung. Der Phosphor dieser Kost soll nach Pappenheimer Rachitis verhüten. Die 72 mg Phosphor wurden in Form von 278,48 mg NaH_2PO_4 hinzugefügt. In unseren Versuchen konnte man aber beobachten, daß das Allgemeinbefinden dieser Tiere ein bedeutend schlechteres war als das der dazugehörigen Kontrolltiere. Die Gewichtskurve zeigte von der 4. Woche an einen kontinuierlichen Abfall. Der Hämoglobingehalt blieb hinter dem der Normaltiere zurück. Die Zahl der roten Blutkörperchen zeigte in der 7. Woche einen Anstieg von durchschnittlich 6 Millionen auf 8—9 Millionen. Auch fiel uns bei der Blutentnahme aus dem gekappten Schwanzende auf, daß die Tiere anfingen, stark zu bluten, wohl infolge von Gefäßwandschädigung und herabgesetzter Gerinnbarkeit des Blutes, Zeichen, die vielleicht auf eine Phosphorvergiftung der erkrankten Tiere hindeuteten. Im gefärbten Blutbild sahen wir die beschriebenen großen Lymphocyten mit Vakuolenbildung auftreten. Die Durchschnittskurve der Leukocyten zeigt in der 2. bis 4. Woche einen raschen Anstieg auf Kosten der Lymphocyten.

Zusammenfassend geht aus diesen Versuchen folgendes hervor:

Mit der einfachen Pappenheimer'schen Rachitiskost 84 scheint es fraglich, die Tiere ausreichend zu ernähren und sie damit zum Wachstum zu bringen. Infolgedessen ist für das Entstehen von Rachitis in diesem Versuch die erste Vorbedingung genommen, denn die Rachitis ist im Tierexperiment nur am wachsenden Organismus zu erzeugen.

Mit der vervollkommneten Rachitisdiät 84 kommt man zu besseren Resultaten Es gelingt mit dieser Kostart, an jungen Ratten eine Krankheit zu erzeugen, die in ihren klinischen Symptomen und pathologischen Veränderungen der spontanen menschlichen Rachitis sehr ähnlich ist. Der Gewichtsabfall ist als durch die Krankheit bedingt aufzufassen und nicht wie in den Versuchen mit der einfachen Kost 84 durch Hunger. Eine ausgesprochene Anaemie mit abnormer Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes ist bei diesen Tieren nicht festzustellen. Im fixierten, gefärbten Blutpräparat trifft man Normoplasten und einzelne eosinophile Myelocyten.

Von besonderem Interesse ist das Auftreten von Normoblasten und eosinophilen Myelocyten im Blut der rachitiskranken Ratten. Es ist an die Zeit gebunden, wo das einzelne Versuchstier die charakteristischen, klinisch-rachitischen Symptome zeigte, was dafür spricht, daß es ein Symptom der Krankeit selber ist, und nicht an die zufälligen Rippeninfraktionen gebunden ist, die wir am Skelett unserer Versuchtiere fanden. Auch sei betont, daß diese Reaktion des Knochenmarkes nicht als Folge einer Art von „hypoplastischer Anaemie" bei Tieren, die unter ungünstigen äußeren Verhältnissen, bei einseitiger Ernährung leben, aufgefaßt werden darf, denn im Blut unsererer hungernden, nicht rachitischen Ratten sind diese Zellen nicht aufgetreten, Wir fassen dieses Blutbild als Ausdruck einer direkten Mitbeteiligung des Knochenmarkes beim Entstehen der rachitischen Stoffwechselstörung im Organismus auf,

wobei an die Jack-Hayem'sche Anaemie erinnert sei, die nur bei rachitischen Kindern auftritt und bei der das Knochenmark dieselben pathologischen Zellen, Normoblasten und eosinophile Myelocyten, ins Blut schickt

Die Beziehung dieser Erscheinung zur Rachitis pathogenetisch aufzuklären, scheitert daran, daß die Aetiologie der Rachitis noch unbekannt ist. Die Theorien, die die Aetiologie aufklären wollen, stoßen immer noch auf Widersprüche. Es sind viele Faktoren, die diese eigenartige Krankheit auslösen, bezw. verhindern. Besonders die experimentelle Rachitisforschung zeigt, daß diese Faktoren nicht in die Funktion eines bestimmten, sondern vieler Organsysteme eingreifen z. B. des Skelettsystems, des Verdauungsapparates, der Drüsen mit innerer Sekretion, des Knochenmarkes. Und wenn man auch noch nicht soweit ist, daraus eine Einheit in aetiologisch-pathogenetischem Sinne aufzubauen, so hat die Erkenntnis weiterer auslösender Faktoren, anderer Angriffspunkte bezw. Reaktionsherde im Organismus für die Gegenwart die praktische klinische Bedeutung, daß die Therapie der Krankheit dadurch auf eine weitere Basis gestellt wird.

Literatur.

Aschenheim: Das Wesen der Rachitis. D. m. W. Jahrg. 49. Nr. 3. 1923.

Dibbelt: Tübingen 1908/6, 1907/7. Verhandl. d. Ges. D. Naturforscher und Aerzte 1911 (Rachitis).

Erdheim: Rachitis und Epithelkörperchen. Denkschr. d. k. Akad. d. Wissens 1914. 90.

Hamburger: Therapie d. Rachitis. Wochenschrift, Jahrg. 48 Nr. 14 1922. (Kalkstoffwechselstörug).

Howland: The Etiology and Pathogenesis of rickets Med. Bd. 2 Nr. 4 1923.

Kassowitz: Jahrbuch 1881 u. Jahrb. f. Kinderheilk. 1912. 75.

Klosse: Zbl. f. Path. 1914. (Rachitis und Thymus).

Mc. Collum-Simonds-Shipley-Park: Stud. on experimental rickets XII. Journ. of biol. chem. Bd. 50 Nr. 1, 1922. Bd. 54 Nr. 2, 1922.

Nuvoli: Sindrome rachit. sperimentale ottenta mediante l' irradiatione dell ipofisi. Poliolinico seg. med. Jg. 30, H. 10, 1923.

Pappenheimer-Mc Can-Zucker: Exper. rickets in rats. Journ. of exp. med. Bd. 35. Nr. 4, 1922.

Pappenheimer-Jobling-Heß: Exper. rickets in rats Proc. of the New-York pathol. soc. Bd. 22, 1923.

Rosanyi: Exp. Untersuchung üb. d. Pathogenese d. Rachitis. Klin. Wochenschr. Jahrg. 38, Nr. 2, 1925. Nr. 3, 1925.

Stöltzner: Pathol. u. Therapie d. Rachitis 1904.

De Villa: S. e. G. Cartia: Stato del sanque e degli organi ematopoietici nel rachitismo. Pediatria Jg. 33, H. 1, 1925.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich Erika Schmidt am 10. 9. 1900 zu Rosenberg/Westpreußen als Tochter des Kaufmanns Georg Schmidt. Ich besuchte die Realgymnasiale Studienanstalt in Danzig und erlangte im März 1921 dort das Reifezeugnis. Im Sommer 1921 begann ich das Studium der Medizin an der Universität in Jena. In Freiburg i. B. machte ich Ende S. S. 1923 das Physikum. Das Staatsexamen bestand ich im Dezember 1926 an der Universität in München.